



Estimation of Pharmacokinetic–Pharmacodynamic Modeling Parameters in Tumor Growth

Monir Kamali*

Department of Electrical Engineering, Najafabad
Branch, Islamic Azad University, Najafabad, Iran

Abstract

The existing mathematical models that describe tumor growth and the impact of anti-cancer treatments on tumors in animals have limited applications in the pharmaceutical industry. A simple and effective model enables the use of quantitative thinking in the preclinical development of cancer drugs. In this article, a minimal pharmacokinetic-pharmacodynamic model is presented in MATLAB SimBiology, based on a system of ordinary differential equations that links the dose of a compound to tumor growth in animal models, to investigate how tumor growth changes after the injection of an anti-cancer drug. The goal of model design is to examine the drug's impact on tumor growth in mice.

Keywords: pharmacokinetics, pharmacodynamics, SymBiology in MATLAB, parameter estimation, tumor growth

Received: 28/March/2026

Accepted: 10/June/2026

eISSN: 3115-7610

ISSN: 3115-7572

* Corresponding Author: monirkamali@iau.ir

تخمین پارامترهای مدل سازی فارماکوکینتیک-فارماکودینامیک در رشد تومور

منیر کمالی* | گروه مهندسی برق، دانشگاه آزاد اسلامی، نجف آباد، ایران

چکیده

مدل‌های ریاضی موجود که رشد تومور و تأثیر درمان‌های ضد سرطان بر تومورها در حیوانات را توصیف می‌کنند، کاربرد محدودی در صنعت داروسازی دارند. مدلی ساده و مؤثر، امکان استفاده از تفکر کمی را در توسعه پیش‌بالینی داروهای سرطان فراهم می‌کند. در این مقاله، یک مدل فارماکوکینتیک-فارماکودینامیک حداقلی، براساس سیستمی از معادلات دیفرانسیل معمولی که دوز یک ترکیب را به رشد تومور در مدل‌های حیوانی مرتبط می‌کند، در سیم‌پولوژی (Simbiology) متلب ارائه شده است که نشان می‌دهد بعد از تزریق داروی ضد سرطان، رشد تومور چه تغییری می‌کند. هدف طراحی مدل بررسی تأثیر دارو بر رشد تومور در موش می‌باشد.

کلیدواژه‌ها: فارماکوکینتیک، فارماکودینامیک، سیم‌پولوژی متلب، تخمین پارامتر، رشد تومور

۱- مقدمه

۱-۱- فارماکوکینتیک

مدل‌سازی فارماکوکینتیک^۱ یا PK (فیزیولوژی دارویی) به منظور درک تغییرات غلظت دارو در طول زمان پس از تجویز اشکال مختلف و اندازه‌گیری رابطه دوز-غلظت حیاتی است. روش مدل‌سازی کامپارتمانی به طور معمول برای توصیف PK استفاده می‌شود. پس از ورود دارو به کامپارتمان مرکزی (خون) از طریق تجویز وریدی (IV)، توزیع و حذف اتفاق می‌افتد. مدل یک کامپارتمانی اغلب به منظور توصیف PK که کاهش یکسان را نشان می‌دهد، به کار می‌رود. این مدل فرض می‌کند که کل بدن (شامل خون، اندام‌ها و بافت‌ها) مانند کامپارتمانی واحد و یکنواخت عمل می‌کند [۱]. مدل دو یا سه کامپارتمانی منحنی PK را توصیف می‌کند که کاهش چند یکسان را نشان می‌دهد. خون و اندام‌های خوب تغذیه شده، معمولاً به عنوان یک کامپارتمان مرکزی جمع‌آوری می‌شوند، درحالی‌که بافت‌های با نرخ توزیع نسبتاً آهسته اما مشابه، به عنوان یک یا چند کامپارتمان محیطی گروه‌بندی می‌شوند [۲]. برای دارویی که از طریق مسیرهای خارج از عروق تجویز می‌شود، جذب آن به کامپارتمان مرکزی معمولاً با یک فرایند اول یا صفر مرتبه توصیف می‌شود. سیستم‌های جدید تحویل دارو اغلب به طور قابل توجهی با تغییر روند آزادسازی و جذب دارو در داخل بدن، بر PK تأثیر می‌گذارند. با تنظیم پروفایل آزادسازی دارو، نیمه عمر ظاهری دارو می‌تواند طولانی‌تر شود و تجمع دارو در محل هدف ممکن است بهبود یابد. جذب پیچیده می‌تواند شامل مسیرهای متعدد باشد که به طور هم‌زمان یا به صورت توالی رخ می‌دهند که مدل‌سازی آن می‌تواند چالش برانگیز باشد. بنابراین، مدل‌سازها اغلب از تکنیک‌های تجزیه عددی استفاده می‌کنند تا پروفایل جذب پیچیده را از داده‌های PK بازیابی کنند و بتوانند ساختار مدل مناسب را براساس آن انتخاب کنند [۳]. مدل‌های جذب پیچیده تر ممکن است شامل ترکیبات توالی و/یا موازی مدل‌های ساده باشند. در اینجا، مدل ساده و تکنیک‌های پایه‌ای مورد استفاده در مدل‌سازی جذب، از جمله دینامیک جذب اول نمره و صفر نمره، دینامیک فلپ‌فلاپ و تجزیه، مورد بحث قرار می‌گیرد. درحالی‌که تکنیک‌های PK دیگر، مانند مدل‌سازی PK جمعیتی و مدل‌سازی PK مبتنی بر فیزیولوژی (PBPK)، نیز به طور معمول در مدل‌سازی سیستم‌های تحویل دارو مورد استفاده قرار می‌گیرند اما مفاهیم و اصول مدل‌سازی PK جمعیتی و PBPK، خارج از محدوده این مقاله است [۴].

۱-۲- فارماکودینامیک

مدل‌های فارماکودینامیک^۲ (PD) روند زمانی اثرات دارو را توصیف می‌کنند، ارتباط بین قرارگیری در معرض دارو و پاسخ را نشان می‌دهند و درک قوی‌تری از عمل دارو نسبت به ارزیابی‌های منفرد ارائه می‌دهند. مدل‌های PD می‌توانند از طریق شبیه‌سازی، رژیم‌های دوز جایگزین را آزمایش کنند و امکان ارزیابی آگاهانه از رژیم‌های دوز و طرح‌های مطالعه بالقوه را فراهم می‌کنند. فارماکودینامیک (PD) به عنوان «تأثیر دارو بر بدن» تعریف می‌شود و روشی به منظور توصیف مکانیسم‌های اثر دارو و تعریف رابطه بین غلظت دارو و اثر آن است. داده‌های فارماکودینامیک می‌توانند پیوسته (می‌توانند هر مقداری در یک بازه بگیرند)، مانند وزن، گلوکز خون، سطوح آنزیم، یا دسته‌بندی شده (می‌توانند تنها مقادیر گسسته در یک بازه بگیرند)، مانند درجه یک رویداد ناخواسته، یا مقیاس‌های ارزیابی کلی پزشکی باشند [۵]. داده‌های دسته‌بندی شده نیاز به در نظر گرفتن ویژه دارند و معمولاً با مدل‌های احتمال یا شمارش مدیریت می‌شوند. با این حال، اگر تعداد دسته‌ها به طور کافی بالا باشد (معمولاً ۶ تا ۱۰ دسته)، داده‌های دسته‌بندی شده

1. Pharmacokinetics - PK

2. Pharmacodynamics - PD

مرتب ممکن است به‌عنوان پیوسته در نظر گرفته شوند. در اینجا بر روی مدل‌هایی برای داده‌های پیوسته فارماکودینامیک تمرکز می‌کنیم. داده‌های فارماکودینامیک پیوسته به‌طور کلی به دو دسته قابل برگشت و غیرقابل برگشت تقسیم می‌شوند [۶]. مثالی از دسته اول، عوامل ضد فشارخون است که فشارخون را با اثر دارو پس از اینکه دارو از بدن پاک شده است، معکوس می‌کنند. دسته دوم ممکن است یک عامل شیمی‌درمانی سمی باشد که برای نابود کردن سلول‌های تومور عمل می‌کند. در هریک از این دسته‌ها، رفتار معمولاً براساس مدت زمان بین تجویز دارو و رسیدن به پاسخ قابل اندازه‌گیری طبقه‌بندی می‌شود. بنابراین، داروها ممکن است اثری فوری داشته باشند (مانند طولانی شدن)، یا تأخیری بین غلظت اندازه‌گیری شده و پاسخ وجود داشته باشد. تأخیر در اثر می‌تواند ناشی از دسترسی ناکافی محل عمل دارو به آن باشد، که ممکن است حداکثر اثرات بعد از حداکثر غلظت دارو رخ دهد. تأخیر همچنین ممکن است به دلیل تأثیر دارو بر چیزی غیر از پاسخ اندازه‌گیری شده باشد، مانند مهار یک آنزیم، که با گذشت زمان سوبسترا افزایش می‌یابد. در هر دو نوع سیستم، اثرات دارویی ممکن است حتی زمانی که غلظت‌های دارو دیگر قابل اندازه‌گیری نیستند، باقی بمانند [۷].

مدل‌های فارماکوکینتیک/فارماکودینامیک (PK/PD) به‌عنوان ابزارهایی ضروری در توسعه داروهای ضد میکروبی تکامل یافته‌اند، و این به دلیل پتانسیل آن‌ها در بهبود و تسریع فرایند تصمیم‌گیری کارآمد در سراسر زنجیره ارزش، و همچنین غنی‌سازی - یا حتی جایگزین کردن - روش‌های سنتی و کمتر انعطاف‌پذیر است [۸]. مدل‌های ادغام فارماکوکینتیک/فارماکودینامیک (PK/PD) به‌منظور بررسی ویژگی‌های فعالیت ضد میکروبی داروهایی که هدفشان باکتری‌های پاتوژن است، از طریق تحلیل جامع تعاملات بین پارامترهای PK و PD به کار می‌روند. مدل‌های PK/PD به‌طور گسترده در توسعه داروهای جدید، بهینه‌سازی رژیم دوز و پیشگیری و درمان باکتری‌های مقاوم به دارو مورد استفاده قرار گرفته‌اند. بهینه‌سازی شاخص‌های PD برای دستیابی به نتایج منطقی‌تر ضروری است. محققان تلاش کرده‌اند پارامترهای PD را با استفاده از مدل‌های PK/PD مبتنی بر غلظت مهارگر جهش‌یافته (MPC)، مدل‌های PK/PD مبتنی بر چندین پارامتر PD، مدل‌های PK/PD مبتنی بر نرخ بهینه و غیره بهینه کنند [۹]. در این بررسی، پیشرفت‌های حاصل از بهینه‌سازی در پارامترها برای مدل‌های PK/PD، مورد بحث قرار می‌گیرند تا مرجع ارزشمندی برای توسعه دارو، تعیین رژیم دوز و پیشگیری از جهش‌های مقاوم به دارو ارائه شود.

۲- پیشینه تحقیق

در مقاله [۱۰]، تئوری پایه مدل‌سازی یکپارچه PK/PD را توضیح می‌دهد و نشان می‌دهد که چگونه این مدل‌ها برای بهینه‌سازی رژیم‌های دوزدهی و پیش‌بینی رابطه بین غلظت دارو و پاسخ بیولوژیکی استفاده می‌شوند. در مقاله [۱۱] به‌طور مستقیم به موضوع «کاهش شکست در کارآزمایی‌های بالینی» می‌پردازد و تأکید می‌کند که ارزیابی دقیق فرایندهایی که با مخفف ADME شناخته می‌شوند: جذب^۱؛ نحوه ورود دارو به جریان خون. توزیع^۲؛ پخش شدن دارو در بافت‌ها و اندام‌های مختلف بدن. متابولیسم^۳؛ تجزیه و تغییر شیمیایی دارو (عمدتاً در کبد). دفع^۴؛ خروج دارو یا متابولیت‌های آن از بدن (عمدتاً از طریق کلیه یا صفرا). این مدل‌ها به‌صورت مجموعه معادلات دیفرانسل مطرح می‌شوند که با حل هم‌زمان این معادلات، می‌توان توزیع دارو در بدن را محاسبه کرد.

نرخ تغییرات دارو در بدن = نرخ ورود دارو - نرخ خروج دارو

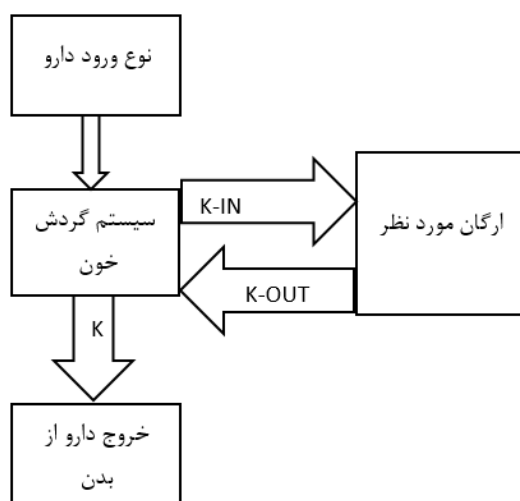
1. absorption
2. distribution
3. metabolism
4. excretion

استفاده از مدل‌سازی PK/PD در مراحل اولیه، از دلایل اصلی جلوگیری از شکست پروژه‌های دارویی است. در مقاله [۱۲] تأثیر تداخلات دارویی بر فرایندهای ADME و پارامترهای فارماکودینامیک را بررسی کرده و نیاز به مدل‌سازی دقیق PK/PD را برای پیش‌بینی تغییرات در اثربخشی یا سمیت دارو برجسته می‌کند. در مقاله [۱۳] به‌طور خاص بر کاربرد مدل‌سازی PK/PD جمعیت در «جمعیت‌های خاص» تمرکز دارد و نشان می‌دهد که چگونه عوامل فیزیولوژیک (مانند افزایش سن یا بیماری زمینه‌ای) بر پاک‌سازی دارو و پاسخ فارماکودینامیک آن تأثیر می‌گذارند. در مقاله [۱۴] مرور جامع، مدل‌های PK/PD را برای توصیف رابطه کمی بین «تغییرات غلظت دارو در طول زمان» و «اثر درمانی» بررسی می‌کند و کاربرد آن را در بهینه‌سازی دقیق دوز نشان می‌دهد. در مقاله [۱۵] بر ارزش حیاتی مدل‌سازی PK/PD در حل چالش‌های درمانی در «جمعیت‌های خاص» (مانند سالمندان یا بیماران با نقص کلیوی) و بهینه‌سازی دوز برای این گروه‌ها تأکید دارد. در مقاله [۱۶] تئوری پایه مدل‌سازی یکپارچه PK/PD را توضیح می‌دهد و نشان می‌دهد که چگونه این مدل‌ها برای بهینه‌سازی رژیم‌های دوزدهی و پیش‌بینی رابطه بین غلظت دارو و پاسخ بیولوژیکی استفاده می‌شوند. در مقاله [۱۷] توضیح می‌دهد که چگونه مدل‌های کمی سیستم‌محور (QSP) و یکپارچه PK/PD، با ادغام اصول بیولوژیکی و ریاضی، پارامترهای فارماکودینامیک مانند اتصال به گیرنده و پاسخ دارو مرتبط با (Emax و EC50) را پیش‌بینی می‌کنند. مدل‌سازی PK/PD دیگر تنها یک ابزار تئوریک آکادمیک نیست، بلکه به یک جزء جدایی‌ناپذیر در توسعه داروهای نوین (از آنتی‌بیوتیک‌ها تا درمان‌های هدفمند سرطان و بیولوژیک) تبدیل شده است. ادغام این مدل‌ها با داده‌های بالینی و جمعیت‌های خاص (مانند افراد دارای چاقی یا نارسایی کلیوی)، افق‌های جدیدی را برای پیش‌بینی دقیق‌تر پاسخ بیماران به دارو و حرکت به سمت پزشکی دقیق^۱ گشوده است.

۳- مدل‌سازی مقاله

۳-۱- مدل فارماکوکینتیک دارو

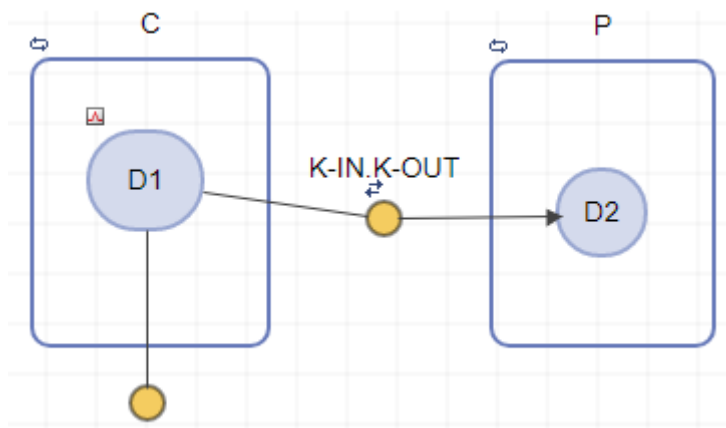
در شکل ۱ بلوک مدل فارماکوکینتیک دارو مشاهده می‌شود که پارامتر K-IN نرخ ورود از سیستم گردش خون به ارگان مورد نظر، K-OUT نرخ ورود از ارگان سرطانی به سیستم گردش خون و K نرخ خروج دارو از بدن می‌باشد. مدل‌سازی بلوک با مقادیر جدول ۱ در نرم‌افزار متلب در شکل ۲ نشان داده شده است [۱۸].



شکل ۱. مدل فارماکوکینتیک دارو

جدول ۱. پارامترهای مدل فارماکوکینتیک

پارامتر	مقدار	واحد
K-IN	0.0115	1/hour
K-OUT	0.0616	1/hour
K	0.553	1/hour



شکل ۲. مدل فارماکوکینتیک در سیم‌پولوژی متلب

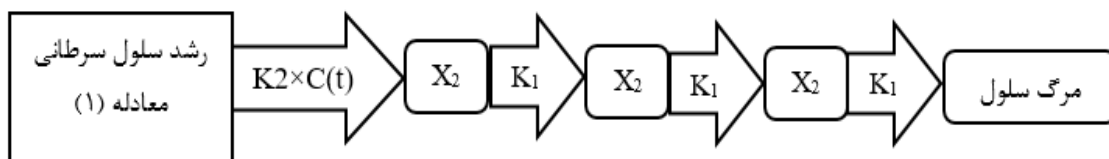
۲-۳- مدل فارماکودینامیک دارو

رشد تومور قبل از درمان، توسط یک تابع اکسپوننشیل معادله ۱ و به دنبال آن بعد از رسیدن به یک حجم مشخص شده توسط تابع خطی مدل می‌شود.

$$\frac{dw(t)}{dt} = \frac{\lambda_0 \cdot w(t)}{\left[1 + \left(w(t) \cdot \frac{\lambda_0}{\lambda_1}\right)^\psi\right]^{1/\psi}} \quad (1)$$

که در این معادله λ_0 و λ_1 و ψ پارامترهای رشد تومور و $w(t)$ بیانگر حجم تومور می‌باشد. به منظور مدل‌سازی رشد تومور با توجه به شکل ۱، ابتدا سلول‌های سرطانی با تکرار پیوسته معادله ۱ رشد ماکزیمم پیدا می‌کنند سپس با تزریق دارو مدل‌سازی شده فارماکوکینتیک، طی چند مرحله آسیب به سلول‌های سرطانی وارد می‌شود تا در نهایت منجر به مرگ سلول‌های سرطانی می‌شود. که K_1 نرخ کاهشی، K_2 نرخ افزایشی، X_2 و X_3 و X_4 سلول‌های آسیب دیده، X_1 سلول تومور که در حال افزایش است و $c(t)$ غلظت دارو در معادلات ۲ می‌باشند. مدل‌سازی بلوک شکل ۳ با مقادیر جدول ۲ در نرم‌افزار متلب در شکل ۴ نشان داده شده است [۱۸-۱۹].

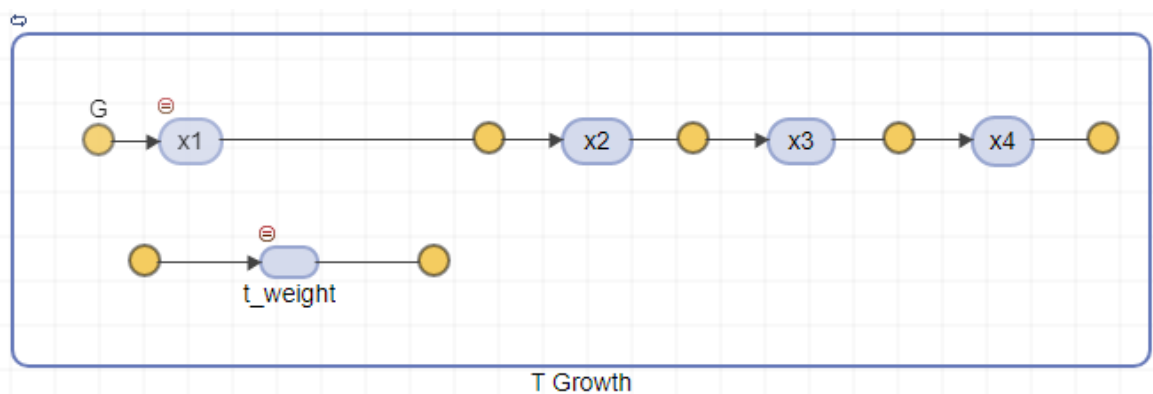
$$\begin{aligned} \frac{dX_1(t)}{dt} &= \frac{\lambda_0 \cdot X_1}{\left[1 + \left(w(t) \cdot \frac{\lambda_0}{\lambda_1}\right)^\psi\right]^{1/\psi}} - K_2 \cdot c(t) \cdot X_1(t) \\ \frac{dX_2(t)}{dt} &= K_2 \cdot c(t) \cdot X_1(t) - K_1 \cdot X_2(t) \\ \frac{dX_3(t)}{dt} &= K_1 \cdot [X_2(t) - X_3(t)] \\ \frac{dX_4(t)}{dt} &= K_1 \cdot [X_3(t) - X_4(t)] \end{aligned} \quad (2)$$



شکل ۳. مدل فارماکودینامیک

جدول ۲. پارامترهای مدل فارماکودینامیک

پارامتر	مقدار	واحد
K_1	0.5	1/day
K_2	8.42×10^{-4}	1/day
L_0	0.4	1/day
L_1	0.3	1/day

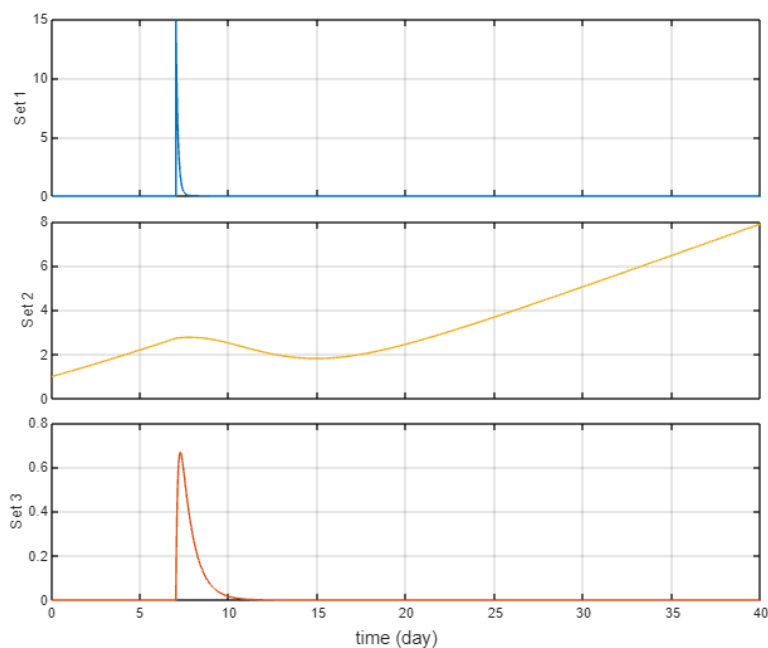


شکل ۴. مدل فارماکودینامیک در سیم‌پولوژی متلب

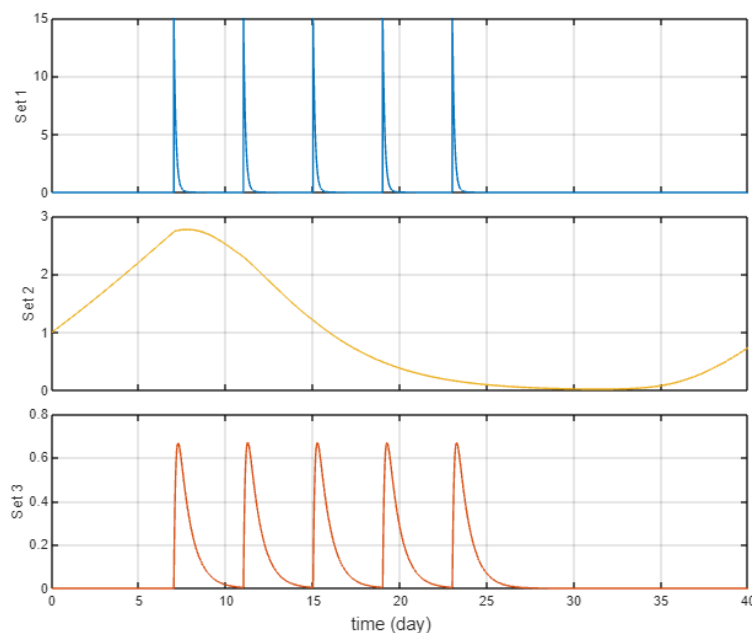
۳-۳- تزریق دارو

در این بخش دو نوع تزریق یک مرحله‌ای^۱ با فاصله زمانی یکسان^۲ و فاصله زمانی دل‌خواه^۳ را به مدل‌سازی اعمال می‌کنیم. نتایج شبیه‌سازی تزریق یک مرحله‌ای، در مدت ۴۰ روز و تزریق مقدار ۳۰ میلی گرم دارو در روز ۱۷م شروع شبیه‌سازی را در شکل ۵ مشاهده می‌کنید. نمودار Set 1 نشان‌دهنده این موضوع است که میزان دارو در سیستم گردش خون که مقدار دارو در زمان شروع صفر و در روز ۱۷م که تزریق انجام می‌شود این مقدار به حدود ۱۵ میلی گرم می‌رسد و سپس کاهش می‌یابد. نمودار Set 2 بیانگر آن است که حجم تومور، که روندی صعودی داشته ولی بعد از تزریق دارو روندی نزولی پیدا کرده و سپس روند صعودی می‌گیرد. نمودار Set 3 نشان‌دهنده میزان دارو در ارگان تومور است، که مشابه Set 1 در زمان شروع مقدار صفر و در روز ۱۷م مقدار حدود ۰/۷ میلی گرم، ولی با نرخ کمتری مقدارش به صفر می‌رسد. نتایج شبیه‌سازی تزریق یک مرحله‌ای با فاصله زمانی دل‌خواه، در مدت ۴۰ روز، تزریق مقدار ۳۰ میلی گرم در روز ۱۷م شبیه‌سازی و تکرار ۴ بار با بازه زمانی ۴ روز بین هر تزریق در شکل ۶ نشان داده شده است. از مقایسه نمودارهای Set 2 حجم تومور هر دو نوع تزریق، حجم تومور کاهش قابل توجهی داشته و حتی تا روز ۳۵م به حدود صفر میل می‌کند. عموماً بعد از انجام شبیه‌سازی نتایج با نتایج تجربی مقایسه می‌شوند و اگر خطا زیاد باشد با تغییر دیاگرام مدل‌ها سعی در نزدیک شدن به نتایج تجربی دقیق می‌شود.

1. single dose
2. repeat dose
3. interval dose



شکل ۵. نتایج شبیه‌سازی تزریق یک مرحله‌ای Single Dose

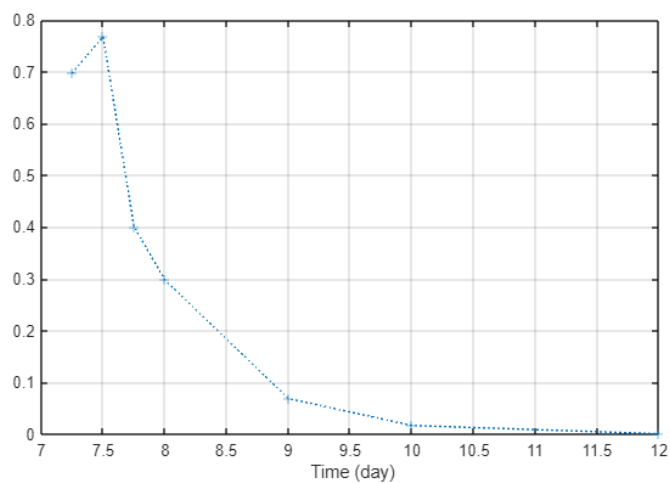


شکل ۶. نتایج شبیه‌سازی تزریق یک مرحله‌ای Interval Dose

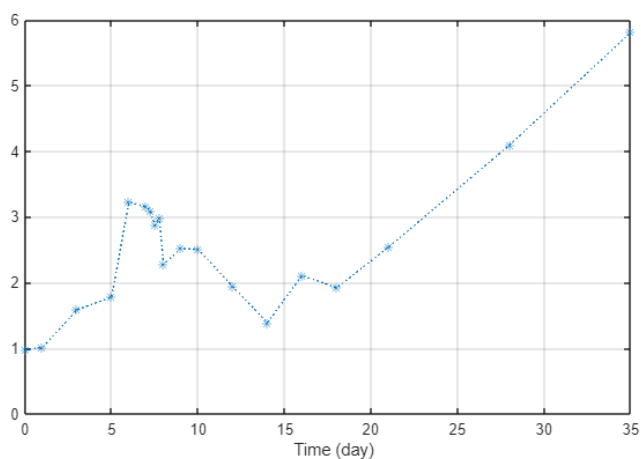
۴- بحث و نتیجه‌گیری

از مهم‌ترین اهداف مقاله، تخمین پارامتر به روش منطبق کردن مدل با داده^۱ است. مدل‌های فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک دارای نرخ‌هایی با مقدارهای اولیه جداول ۱ و ۲ هستند. حال اگر این مقادیر اولیه موجود نباشد، با در اختیار داشتن داده‌های جمع‌آوری شده به صورت آزمایشگاهی در مرجع [۱] که در زمان‌های مختلف، غلظت دارو در سیستم گردش خون و ارگان تومور، وزن تومور و مقدار دوز تزریقی، می‌توان مقدارهای اولیه نرخ‌ها را تخمین زد. از

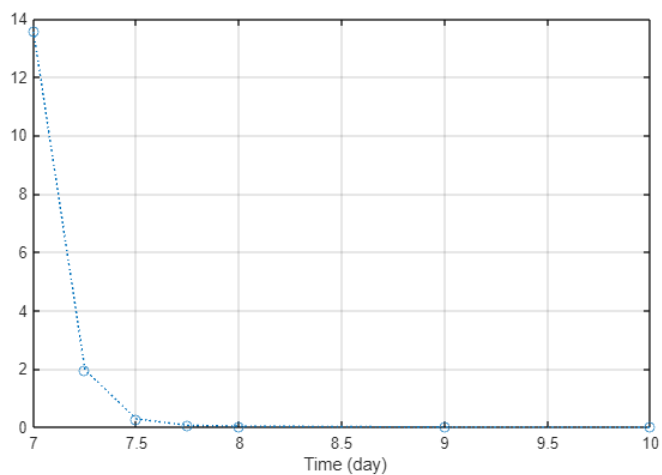
داده های آزمایشگاهی یک موش در شکل های ۷ به عنوان نمونه برای تخمین پارامترهای مدل استفاده می کنیم. مراحل انطباق داده با مدل در سیم بیولوژی متلب در شکل ۸ و نتیجه تخمین در جدول ۳ آورده شده است [۱۸، ۲۰].



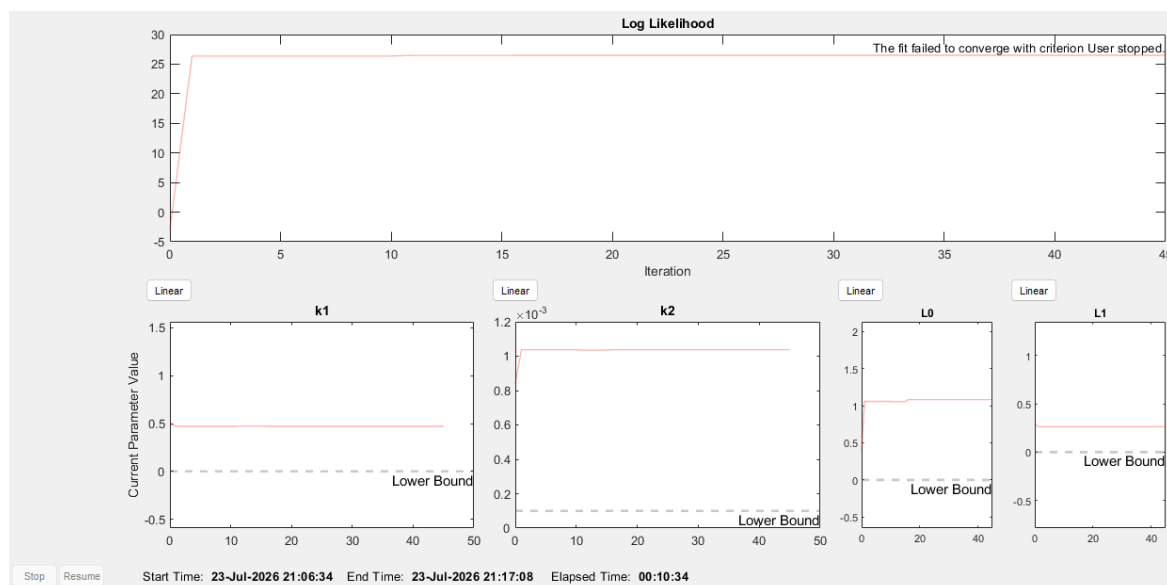
شکل ۷-الف. نمودار غلظت دارو در سیستم گردش خون



شکل ۷-ب. نمودار غلظت دارو در ارگان تومور



شکل ۷-ج. نمودار وزن تومور



شکل ۸. انطباق داده با مدل

جدول ۳. نتایج تخمین پارامتر

پارامتر	مقدار اولیه	مقدار تخمین
K_1	۰/۵	۰/۴۶۳۹
L_0	۰/۴	۰/۶۲۵
L_1	۰/۳	۰/۲۷۶۱
K	۰/۵۵۳	۰/۶۸۴۳
$K-IN$	۰/۰۱۱۵	۰/۰۱۱۵
$K-OUT$	۰/۰۶۱۶	۰/۰۶۴۱

یکی از اساسی‌ترین بخش‌های پروژه‌های زیستی، بخش استخراج اطلاعات نامشخص سیستم زیستی است. اگر پارامترهای اولیه در دسترس نباشد، می‌توان از مقادیر تخمین زده برای دوباره بهینه‌سازی مدل استفاده کرد که با منطبق کردن مدل با داده در نرم‌افزار متلب بخش سیم‌بیولوژی امکان‌پذیر می‌شود. با توجه به خطای کم مقدار اولیه با مقدار تخمین زده می‌توان به صحت مدل‌سازی اطمینان حاصل کرد. تخمین پارامتر دقیق در سیم‌بیولوژی از نقاط قوت این نرم‌افزار و راهبردی در مسیر مدل‌سازی‌ها می‌باشد.

منابع

1. Venisse N, Peytavin G, Bouchet S, Gagnieu MC, Garraffo R, Guilhaumou R, Solas C, Monitoring ST, ANRS-AC43 Clinical Pharmacology Committee. Concerns about pharmacokinetic (PK) and pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) studies in the new therapeutic area of COVID-19 infection. *Antiviral research*. 2020;181:104866.
2. Li C, Chen SC, Chen Y, Girish S, Kågedal M, Lu D, Lu T, Samineni D, Jin JY. Impact of physiologically based pharmacokinetics, population pharmacokinetics and pharmacokinetics/pharmacodynamics in the development of antibody-drug conjugates. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2020;60:S105-19.
3. Guan S, Tu MJ, Yu AM. Practical Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Models in Oncology. *Pharmaceutics*. 2025;17(11):1452.
4. Palmer ME, Andrews LJ, Abbey TC, Dahlquist AE, Wenzler E. The importance of pharmacokinetics and pharmacodynamics in antimicrobial drug development and their influence on the success of agents developed to combat resistant gram negative pathogens: A review. *Frontiers in pharmacology*. 2022;13:888079.

5. Upton RN, Mould DR. Basic concepts in population modeling, simulation, and model-based drug development: part 3—introduction to pharmacodynamic modeling methods. *CPT: pharmacometrics & systems pharmacology*. 2014;3(1):1-6.
6. Salahudeen MS, Nishtala PS. An overview of pharmacodynamic modelling, ligand-binding approach and its application in clinical practice. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2017;25(2):165-75.
7. Guan S, Tu MJ, Yu AM. Practical Pharmacokinetic–Pharmacodynamic Models in Oncology. *Pharmaceutics*. 2025;17(11):1452.
8. Rayner CR, Smith PF, Andes D, Andrews K, Derendorf H, Friberg LE, et al. Model-informed drug development for anti-infectives: state of the art and future. *Clin Pharmacol Ther* 2021;109:867–91.
9. Ren T, Zhu X, Jusko NM, Krzyzanski W, Jusko WJ. Pharmacodynamic model of slow reversible binding and its applications in pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling: review and tutorial. *Journal of pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2022;49(5):493-510.
10. Zou H, Banerjee P, Leung SS, Yan X. Application of pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling in drug delivery: development and challenges. *Frontiers in pharmacology*. 2020;11:997.
11. Sun D, Gao W, Hu H, Zhou S. Why 90% of clinical drug development fails and how to improve it? *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2022;12(7):3049-62.
12. Radu AF, Radu A, Tit DM, Bungau G, Negru PA. Mapping the Global Research on Drug–Drug Interactions: A Multidecadal Evolution Through AI-Driven Terminology Standardization. *Bioengineering*. 2025;12(7):783.
13. Kim R, Jayanti RP, Lee H, Kim HK, Kang J, Park IN, Kim J, Oh JY, Kim HW, Lee H, Ghim JL. Development of a population pharmacokinetic model of pyrazinamide to guide personalized therapy: impacts of geriatric and diabetes mellitus on clearance. *Frontiers in pharmacology*. 2023;14: 1116226.
14. Minichmayr IK, Aranzana-Climent V, Friberg LE. Pharmacokinetic/pharmacodynamic models for time courses of antibiotic effects. *International journal of antimicrobial agents*. 2022;60(3):106616.
15. Ren HC, Zhu X, Hao K, Le SY. Application of PKPD modeling in drug discovery and development. *Frontiers in Pharmacology*. 2025;16:1614689.
16. Zou H, Banerjee P, Leung SS, Yan X. Application of pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling in drug delivery: development and challenges. *Frontiers in pharmacology*. 2020;11:997.
17. Sheng J, Zhang T. Advancing drug development with “Fit-for-Purpose” modeling informed approaches. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2025;52(5):52.
18. Simeoni M, Magni P, Cammia C, De Nicolao G, Croci V, Pesenti E, Germani M, Poggesi I, Rocchetti M. Predictive pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of tumor growth kinetics in xenograft models after administration of anticancer agents. *Cancer research*. 2004;64(3):1094-101.
19. Koch G, Walz A, Lahu G, Schropp J. Modeling of tumor growth and anticancer effects of combination therapy. *Journal of pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2009;36(2):179-97.
20. Terranova N, Germani M, Del Bene F, Magni P. A predictive pharmacokinetic–pharmacodynamic model of tumor growth kinetics in xenograft mice after administration of anticancer agents given in combination. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2013;72(2):471-82.

